VISIT…

LANZAROTE

Caliente.com

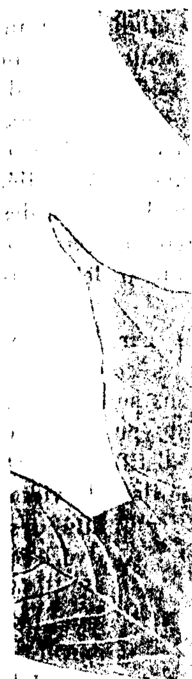
Contribution à l'étude de l'Iboga [Tabernanthe Iboga *H. Bn* (1)],

par M. Jean Delourme-Houdé.

L'Iboga est une Apocynacée de l'Afrique équatoriale, dont les indigènes mâchent les racines comme tonique et hypnofuge. Son usage est particulièrement répandu au Gabon parmi les pagayeurs, les porteurs, etc.

Signalée pour la première fois en 1864 par Griffon du Bellay, cette drogue a été étudiée par Dybowski et E. Landrin [2] et par Haller et Heckel [3], qui en isolèrent à peu près en même temps (1901), un alcaloïde cristallisé, appelé *ibogaïne* par les premiers, *ibogine* par les seconds. Sucessivement, Phisalix [6], Lambert [4], Pouchet et Chevalier [7], A. Landrin [5], Raymond-Hamet [8], [9], [10], apportèrent de nouvelles précisions sur son activité pharmacologique et sa composition chimique. Aucun travail d'ensemble n'ayant été entrepris sur ce sujet depuis la thèse de Doctorat en Médecine d'Albert Landrin [5], soutenue en 1905, nous avons repris cette étude [1].

Au point de vue botanique, il nous a paru nécessaire de poser avec précision le problème de l'origine de la drogue. Si celle-ci provient en principe du *Tabernanthe Iboga* H. Bn (espèce et genre créés en 1889 par H. Baillon), il n'est pas exclu que les racines des espèces créées en 1898 et 1902 par Stapf (*Tabernanthe tenuiflora, T. Bocca, T. subsessilis, T. Mannii*), n'aient pas une composition chimique et une activité pharmacologique comparables. A défaut du matériel qui aurait permis de donner une solution définitive à cette question, nous pouvons dire, après consultation des collections du Muséum de Paris et du Jardin botanique de Bruxelles, que le *Tabernanthe Iboga* H. Bn comporte des variétés, parmi lesquelles certaines des espèces de Stapf nous semblent pouvoir être rangées (en particulier le *Tabernanthe tenuiflora* Stapf). D'autre part, des *Tabernanthe* différents du type de Baillon, mais qui n'ont pu être rapportés d'une manière définitive à l'une des espèces de Stapf, renferment de l'ibogaïne. Enfin, il a été signalé, en particulier par Le Testu et le P. Gillet, un *Tabernanthe*, de port sensiblement plus élevé, qui semble bien différent du *Taber-*





1. Manuscrit reçu le 28 mai 1945.
Les recherches brièvement exposées dans ce mémoire ont fait l'objet d'une thèse à laquelle nous renvoyons pour tous détails complémentaires : J. Delourme-Houdé, Contribution à l'étude de l'Iboga (*Tabernanthe Iboga* H. Bn.). *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1944.

2. Signalons que tout récemment, Mlle I. Séro [11] a soutenu une thèse sur « Une Apocynacée d'Afrique équatoriale, *Tabernanthe Iboga* ». *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Toulouse, 1944.



FIG. 1. — *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon récolté par le Pharmacien Colonel LAFFITTE.
Dessin d'après nature. (Réduit de 1/3 environ.)

nanthe Iboga, et dont les caractères se rapprochent de ceux du *Tabernanthe subsessilis* de STAPF.

Au point de vue histologique, nous avons également étudié de nombreux échantillons de *Tabernanthe*. Leurs caractères anatomiques ne permettent pas de les différencier tandis que deux falsifications de l'Iboga, le *Rauwolfia monbasiana* Stapf et le *Pterotaberna inconspicua* Stapf, se sont montrées, à cet égard, bien distinctes de l'Iboga.

Au point de vue chimique, seul le *Tabernanthe Iboga* a été étudié. Nous avons essayé de nombreux procédés d'extraction des alcaloïdes des racines d'Iboga. Deux d'entre eux ont été retenus, comme donnant les meilleurs rendements et permettant d'obtenir les alcaloïdes avec le minimum d'altération.

Dans le premier procédé, les alcaloïdes, déplacés par l'ammoniaque, sont enlevés par l'éther. Les solutions éthérées concentrées sont épuisées par l'acide sulfurique à 5 %. Les solutions sulfuriques, neutralisées, puis alcalinisées par l'ammoniaque, sont épuisées par l'éther. Les liqueurs éthérées, déshydratées, sont redistillées sous pression réduite. Le résidu d'alcaloïdes totaux est séché dans le vide.

Le deuxième procédé d'extraction met à profit la solubilité des chlorhydrates d'alcaloïdes dans le chloroforme. La drogue pulvérisée est épuisée par lixiviation au moyen de l'acide chlorhydrique dilué (3 gr.,50 p. 1.000 en ClH). La liqueur obtenue est épuisée par le chloroforme dans une ampoule à décantation. Les solutions chloroformiques, déshydratées, sont concentrées sous pression réduite. Le résidu sec de chlorhydrates bruts d'alcaloïdes est redissous dans l'eau au bain-marie. Dans la solution filtrée et refroidie, les alcaloïdes sont précipités par addition d'ammoniaque. Les bases sont recueillies sur un entonnoir de BÜCHNER, lavées à l'eau et séchées à 40°.

Le taux des alcaloïdes, assez variable selon les origines, est de l'ordre de 1,0 à 2,6 % dans les racines totales ; il atteint 5 à 6 % dans les écorces seules, séparées par grattage.

A partir des alcaloïdes totaux, nous avons séparé, par cristallisation dans l'alcool, l'ibogaïne dont nous avons précisé les constantes : P. F. = 152°, $[\alpha]_D$ = —53° (alcool). Les résultats de l'analyse élémentaire nous conduisent à admettre, pour cet alcaloïde, la formule $C_{20}H_{26}N_2O$, légèrement différente de celle précédemment donnée par RAYMOND-HAMET [10]. Un certain nombre de sels ont été obtenus bien cristallisés : chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate et picrate.

Un deuxième alcaloïde cristallisé a pu être séparé, à partir des alcaloïdes des racines, en utilisant la plus grande solubilité de son chlorhydrate dans le chloroforme. La base cristallise dans l'alcool en très fines aiguilles ou en petites lamelles brillantes appartenant au système orthorhombique. Elle est d'un beau blanc, de saveur amère, et produit une sensation d'anesthésie de la langue ; sa forme en lamelles,



Fig. 2. — Souche de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon provenant de la région de Fernan-Vaz, Gabon.
(Réduit au 1/3 environ).

correspondant au produit le plus pur, fond à 209°. Son pouvoir rotatoire dans l'acétone est de $[\alpha]_D$ = —40°. N'ayant pas trouvé dans la bibliographie d'alcaloïde répondant à ces constantes, nous l'avons nommé *tabernanthine.* On doit vraisemblablement rattacher à celui-ci la « substance cristallisée », de P. F. = 206-207°, signalée en 1901 par HALLER et HECKEL dans les tiges d'Iboga, mais qu'ils n'étudièrent pas plus avant et qu'ils ne nommèrent pas.

La tabernanthine est presque insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid, plus soluble à chaud, facilement soluble dans l'éther, le benzène, le chloroforme, l'acétone. Ses solutions sont incolores et non fluorescentes. Sa formule moléculaire, déterminée comme pour l'ibogaïne, par semi-microméthode (l'azote par micro-Kjeldahl) correspond à $C_{21}H_{28}N_2O$.

Son spectre d'absorption ultra-violet présente deux maxima à 2.700 et 3.000 Å et deux minima à 2.575 Å et 2.800 Å (ibogaïne, un maximum à 2.950 Å et un minimum à 2.575 Å).

Enfin, la tabernanthine donne, avec les réactifs de WASICKY et de BRISSEMORET, des réactions colorées différentes de celles obtenues avec l'ibogaïne. Son chlorhydrate a pu être obtenu à l'état cristallisé. Les réactions de coloration données par cet alcaloïde avec les réactifs glyoxylique et phospho-vanillique font présumer qu'il renferme, comme l'ibogaïne, un noyau indol. C'est également un composé non saturé. Enfin, nous avons pu mettre en évidence la présence d'un groupement méthoxylé dans sa molécule.

A côté de ces alcaloïdes cristallisés, il existe dans les racines d'Iboga une forte proportion d'alcaloïdes amorphes, parmi lesquels se trouve une substance dont les solutions dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, etc., sont fluorescentes. Cette substance semble un produit de décomposition des alcaloïdes, en particulier de l'ibogaïne.

D'autre part, des alcaloïdes ont pu être extraits des tiges, des feuilles, des péricarpes et des graines. Ceux extraits de ce dernier organe présentent des réactions colorées très nettes et différentes de celles des alcaloïdes des racines. Le manque de matériel n'a pas permis de préciser s'il s'agissait d'un alcaloïde particulier.

Enfin, des dosages d'alcaloïdes ont été effectués, dans des poudres d'écorces d'Iboga, par différentes méthodes : dosage pondéral direct, dosage volumétrique, précipitation à l'état de silicotungstate. Les conditions optima de précipitation de l'ibogaïne à l'état de silicotungstate ont été déterminées, ainsi que le coefficient expérimental à utiliser pour les dosages. Pour les poudres d'Iboga, les dosages par la méthode pondérale directe et ceux obtenus après précipitation à l'état de silicotungstate donnent des chiffres très voisins, constamment plus faibles avec la deuxième méthode. Au contraire, le titrage volumé-

trique des alcaloïdes totaux (exprimés en ibogaïne), donne des chiffres très inférieurs à ceux que l'on obtient par pesée directe. Dans la méthode proposée pour les poudres d'Iboga, les alcaloïdes, déplacés par l'ammoniaque, sont extraits par l'éther. Ils sont finalement précipités à l'état de silicotungstate en milieu acide chlorhydrique à 2 %. La méthode a été appliquée aux préparations galéniques de la drogue : teinture et extraits.

Au point de vue pharmacodynamique, nous avons retrouvé certaines propriétés déjà signalées par différents auteurs, en particulier l'hypotension produite chez le chien après injection d'ibogaïne. A cet égard, nous avons pu montrer, en utilisant la méthode de Schilf, que cette hypotension est due à une vaso-dilatation périphérique.

En outre, quelques actions de la tabernanthine chez le chien ont été étudiées. Comme l'ibogaïne, cet alcaloïde : diminue l'amplitude et la fréquence des mouvements respiratoires ; est hypotenseur ; diminue l'hypertension réflexe provoquée par l'occlusion des carotides ; augmente beaucoup l'hypertension produite par injection d'adrénaline. La tabernanthine semble, en outre, prolonger l'action hypotensive de l'acétylcholine. Elle agit donc dans le même sens que l'ibogaïne. Il en est de même des chlorhydrates totaux et de l'extrait aqueux de racines. L'extrait aqueux des péricarpes s'est montré sans action nette, tandis que celui des graines qui, comme l'ibogaïne, renforce notablement l'action hypertensive de l'adrénaline, augmente par contre l'hypertension produite par l'occlusion des carotides.

En résumé, les racines du *Tabernanthe Iboga* renferment, à côté de l'ibogaïne cristallisée, P. F. = 152°, un deuxième alcaloïde cristallisé, P.F. = 209°, que nous avons nommé *tabernanthine*, sans doute de constitution très voisine, mais cependant bien différencié par plusieurs de ses propriétés physico-chimiques. Au point de vue physiologique, ces deux alcaloïdes paraissent réaliser une synergie et contribuer l'un et l'autre à l'activité totale de la drogue. Les autres parties de la plante renferment également des alcaloïdes doués d'activité physiologique.

Quant aux effets toniques de l'Iboga, leur explication est encore incomplète, l'étude révélant chez l'animal des phénomènes très complexes. Deux théories ont été proposées : l'une, due à Raymond-Hamet [9], fait intervenir l'action « sympathicosthénique » de l'Iboga, sensibilisant l'organisme à ses excitants et en particulier à l'adrénaline. L'autre, due à D. Vincent et M^lle^ I. Séro [12], met en cause les propriétés anticholinestérasiques de la drogue, prolongeant l'action de l'acétylcholine et améliorant le fonctionnement du système neuro-musculaire.

Il faut espérer que d'autres recherches permettront d'élucider complètement le mécanisme d'action de cette drogue, dont les propriétés toniques, déjà reconnues par l'empirisme des indigènes, sont indiscutables.

(*Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris.*)

BIBLIOGRAPHIE

[1] Delourme-Houdé (J.). — Contribution à l'étude de l'Iboga (*Tabernanthe Iboga* H. Bn (Apocynacées). *Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Paris, 1944.

[2] Dybowski (J.) et Landrin (Ed.). — Sur l'Iboga, sur ses propriétés excitantes, sa composition et sur l'alcaloïde nouveau qu'il renferme. *C. R. Ac. Sc.*, 1901, **133**, p. 748-750.

[3] Haller (A.) et Heckel (E.). — Sur l'ibogine, principe actif d'une plante du genre *Tabernæmontana*, originaire du Congo. *C. R. Ac. Sc.*, 1901, **133**, p. 850-853.

[4] Lambert (M.). — Sur les propriétés physiologiques de l'ibogine. *Arch. internat. Pharmacod. et Thérapie*, 1902, **10**, p. 101-120.

[5] Landrin (A.). — De l'Iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1905.

[6] Phisalix (C.). — Action physiologique de l'ibogaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1901, **53**, p. 1077-1081.

[7] Pouchet (G.) et Chevalier (J.). — Les nouveaux remèdes : Sur l'action pharmacodynamique de l'ibogaïne. *Bull. gén. Thérap.*, 1905, **149**, p. 211-215.

[8] Raymond-Hamet. — Le problème du vrai et des faux Iboga. *Rev. Bot. appl.*, 1940, **20**, p. 251-262.

[9] Raymond-Hamet. — L'Iboga, drogue défatigante mal connue. *Bull. Acad. Méd.*, 1941, (3e s.), **124**, p. 243-255.

[10] Raymond-Hamet. — Sur l'ibogaïne. *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1942, (5e s.), **9**, p. 620-622.

[11] Séro (Mlle I.). — Une Apocynacée d'Afrique équatoriale, *Tabernanthe Iboga. Thèse Doct. Univ.* (*Pharm.*), Toulouse, 1944.

[12] Vincent (D.) et Séro (Mlle I.). — Recherches biochimiques et pharmacodynamiques sur *Tabernanthe Iboga* H. Bn. 1° Sur l'extraction des principes actifs. Remarques au sujet de l'ibogaïne amorphe. 2° Action des préparations d'Iboga et de l'ibogaïne sur la cholinestérase. *Trav. Memb. Soc. Chim. biol.*, 1942, **24**, p. 1352-1357.

Sur une mesure rapide du pouvoir oxydant des plantes vis-à-vis de l'acide ascorbique,

par M. A. Sosa et Mme C. Sosa-Bourdouil (1).

En 1941, à la suite de divers essais, non encore publiés, l'un de nous a décrit, à propos de la comparaison du métabolisme des divers organes de la fleur, une technique ayant pour objet la mesure du pouvoir oxydant de ces organes vis-à-vis de l'acide ascorbique [1]. Ces

1. Manuscrit reçu le 13 avril 1945.